Aus der Medizinischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr.H.Henning

Untersuchungen über den Einfluß von ATROPIN auf die Fermentbildung im Pankreas

Inauguraldisseration zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

vorgelegt von
Heino Rubin
aus Buffalo,N.Y.,USA

1963

1964 № 31

Dekan: Prof. Dr. A. Windorfer

Referent: Prof. Dr. N. Henning

~~Co-Referent: Priv.Doz.Dr.K.Heink~~

Tag der mündlichen Prüfung:

29.1.1963

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 136, 571—581 (1963)

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg in Erlangen (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Untersuchungen über den Einfluß von Atropin auf die Fermentbildung im Pankreas

Von

K. Heinkel und H. Rubin*

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Juli 1962)

In der Behandlung der akuten Pankreatitis versucht man seit langer Zeit die sekretorische Leistung der Bauchspeicheldrüse durch Vagolytika zu mindern. Ein Einfluß auf die exkretorische Pankreasleistung ist von Therapeutika der Atropinreihe sowie von Verbindungen der quarternären Ammoniumbasen gesichert (Bachrach und Mitarbeiter[2], Dreiling und Mitarbeiter[5]).

Untersuchungen von Heinkel u. de Carvalho[15] haben ergeben, daß nach Medikamenten mit atropinähnlicher Wirkung (α-Bicycloheptenylmandelsäure-β-trimethylaminoäthylesterbromid-SP 366) eine Zunahme der Fermente im Pankreasgewebe der weißen Ratte zustande kommt. Für den Ablauf einer tryptischen Pankreatitis scheint es bedeutungsvoll, ob das Pankreasgewebe während der Autodigestion wenig oder viel Ferment enthält. Weiterhin sollte geklärt werden, ob die Fermentbildung im Pankreas mit durch den Vagus gesteuert wird.

Material und Methoden

Bei 36 weißen weiblichen Inzuchtratten (Sprague-Dawley) im Gewicht von 140—200 g wurden im Feldversuch intraperitoneale Injektionen von Atropin vorgenommen. Die gewählte Dosis, Häufigkeit der Applikation und Dauer der Versuche ist jeweils bei der Besprechung der Ergebnisse angegeben. Jeweils 12 Ratten wurden in eine Versuchsreihe eingesetzt, davon 3 Tiere als Kontrollen. Alle Blutentnahmen und die Bestimmungen der Fermentaktivitäten in Pankreas und Leber wurden außer 6 Std p.i. zur gleichen Tageszeit vorgenommen.

Blutamylasebestimmung nach Heinkel[13]

0,025 ml Blut aus den Schwanzvenen wurden in 0,5 ml 4%iges neutrales Natriumcitrat gegeben und mit 2,0 ml einer 0,5%igen Stärkelösung 1 Std bei 37° C im Wasserbad inkubiert. Die Fermentwirkung wurde dann mit 1,0 ml 20%iger Sulfosalicylsäure unterbrochen, das ausgefällte Eiweiß durch zehnminutiges Zentrifugieren bei 1800 U/min sedimentiert.

* D 29.

Zur kolorimetrischen Bestimmung des nicht abgebauten Stärkerestes wurden 0,15 ml von dem Überstand in 10,0 ml einer schwefelsauren Jodlösung gegeben und die Blaufärbung im lichtelektrischen Kolorimeter* bei 560 mμ gemessen. Aus einer Spezialskala konnte der Stärkeabbau des Meßansatzes in Milligramm direkt abgelesen werden. Durch Multiplikation des Meßwertes mit 94 erhielten wir die Amylaseaktivität in Gramm abgebauter Stärke pro 100 ml Blut nach 60 min bei 37° C. Jedes Ergebnis war das Mittel aus einer Doppelbestimmung.

Blutlipasebestimmung (Tributyrinase) nach Henning u. Heinkel[16]

Je zweimal 0,05 ml Schwanzvenenblut wurden in 4,0 ml 4%iges neutrales Natriumcitrat gegeben, die korpuskulären Elemente durch 10 min Zentrifugieren sedimentiert und der Überstand in 20 ml Reagensgläser dekantiert. Vor der Inkubation fügten wir einem Ansatz 0,3 ml 2%ige wäßrige Atoxyllösung zu (Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure), um den atoxylresistenten Anteil zu erfassen. Nach einer Vorinkubation (15 min bei 37° C) wurde in alle Ansätze 0,1 ml Tributyrin/Merck gegeben, kräftig bis zur Emulgierung geschüttelt und 3 Std bei 37° C inkubiert. Durch Zugabe von 10,0 ml 90%igen Alkohol (vergällt) wurde die Fermentaktivität gestoppt und die Emulsion gebrochen. Nach Zusatz von zwei Tropfen alkoholischer Phenolphthaleinlösung als Indicator titrierten wir im Gesamtfermentansatz die freigesetzte Buttersäure mit n/50 NaOH. Im Leerversuch ohne Blut wurde der Korrekturwert bestimmt. Titrationswert in Milliliter n/50 NaOH × 40 = Lipaseaktivität als in 3 Std bei 37° C von 100 ml Blut (ml/%) freigesetzte Milliliter n Buttersäure.

Bestimmung der Amylase- und Lipasekonzentration im Gewebe

Nach 3-, 6- bzw. 9tägiger Injektionsbehandlung wurden die Tiere durch hochdosierte Äthernarkose getötet. Nach Entbluten wurde das Feuchtgewicht von Proben des Pankreas und der Leber ermittelt, die Gewebsstückchen mit gemahlenem Quarzsand unter Zugabe von 1,0 ml Proteinasen-Inactivator (Bayer A 128, 1000 I. E./1,0 ml)** verrieben und mit 0,9%iger NaCl-Lösung so aufgefüllt, daß für Pankreas 10 mg Gewebe in 1,0 ml physiologischer Kochsalzlösung, für Leber 10 mg Gewebe in 0,25 ml enthalten waren.

Nach Zentrifugieren wurde 1,0 ml des Überstandes entnommen, 0,5 ml davon in ein Zentrifugenglas gegeben, der Rest in ein Reagensglas mit 4,0 ml 4%iger Natriumcitratlösung gebracht, durch Aufziehen gemischt, 1,0 ml entnommen und die Verdünnungsreihe vervollständigt. Wir erhielten so in einem Arbeitsgang die Verdünnungen für die Amylase- und Lipasebestimmung. Der Umfang der Reihen betrug für das Pankreasgewebe fünf Röhrchen, für das Lebergewebe drei.

a) Amylasebestimmung. Zu den 0,5 ml Gewebeaufschwemmungen wurden 2,0 ml Stärkelösung zugesetzt, 60 min inkubiert und weiter, wie bei der Blutamylase beschrieben, verfahren. Die Verdünnungsstufen betrugen 9, 81, 729 und 6561, was Gewebemengen von 5, 0,56, 0,062 und 0,0069 mg entsprach. Meßbare Stärkeabbauwerte wurden in der dritten und vierten Verdünnungsstufe erhalten.

Bei Berechnung der Amylaseaktivität des Pankreasgewebes mußte das Resultat mit 4,66 und dem Verdünnungsfaktor multipliziert werden, um die Aktivität auf g Stärkeabbau/g Pankreasgewebe in 60 min bei 37° C umzurechnen.

Für die Bestimmung der Amylaseaktivität im Lebergewebe wurde die Verdünnungsreihe bis Röhrchen 3 aufgestellt. Berechnung der Fermentaktivität:

* Medico-Kolorimeter IV von Dr. B. Lange, Berlin-Zehlendorf.

** Wir danken der Firma Bayer, Leverkusen, für die Überlassung der Substanz; als Trasylol® handelsüblich.

Meßergebnis × 1,165 × Verdünnungsfaktor = g Stärkeabbau/g Lebergewebe in 60 min bei 37° C.

b) Lipasebestimmung. Zu den Verdünnungsstufen mit 4,0 ml Citratlösung wurde 0,1 ml Tributyrin zugesetzt und, abgesehen von einer kürzeren Reaktionsdauer, wie bei der Blutlipasebestimmung verfahren. Die Titrationsergebnisse der zweiten Verdünnungsstufe wurden ausgewertet. Umrechnung:

Titrationswert × 5,14 × Verdünnungsfaktor = Aktivität bei 37° C (1 Std Reaktionszeit) in ml n NaOH/g Pankreasgewebe.

Titrationswert × 1,286 × Verdünnungsfaktor = Lipaseaktivität bei 37° C (1 Std Reaktionszeit) im Lebergewebe in ml n NaOH/g Gewebe.

c) Lösungen. 1. 4%iges neutrales Natriumcitrat.

2. Substrat: 2,5 g Amylum solubile wurden in etwa 10 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und unter Schütteln in etwa 450 ml kochende 0,9%ige Kochsalzlösung gegeben. Mit der übrigen Kochsalzlösung von insgesamt 500 ml wurde der Stärkerest übergeführt. Man erhitzte weiter für 5 min über einer kleinen Flamme.

3. 20%ige Sulfosalicylsäure.

4. Jodlösung: 450 ml Aqua dest., 45 ml 20%ige Schwefelsäure und 5,0 ml n/10 Jodlösung in n/10 Schwefelsäure.

Ergebnisse

1. Verhalten des Blutfermentspiegels

a) Amylase. Bei den Kontrollen fanden sich in den Dreitieregruppen maximale Abweichungen vom Mittelwert bis 3,8 g oder 18%. Die Abweichungen der Mittelwerte vom Gesamtmittel betrugen maximal 1,4 g oder 9%. Bei den Berechnungen wurden die Ergebnisse der Blutentnahmen am Nachmittag (6 Std nach der Injektion) ausgeschlossen, da nach den Beobachtungen von BERGENTHAL[14] tageszeitliche Schwankungen der Pankreasfermente im Blut der weißen Ratte bestehen.

Bei den Kontrolltieren änderte sich die Amylasekonzentration im peripheren Blut von einer Zunahme am 4. Tag mit 0,5 g bis zu einer Abnahme von 1,7 g/100 ml Blut am 9. Tag nur gering. Die Werte betrugen maximal 102% und minimal 92% vom Ausgangswert. Die täglichen intraperitonealen Injektionen von 0,005 mg Atropinum sulfuricum bewirkten bei gleicher Berechnung (in Prozent des Ausgangswertes) eine maximale Abweichung —30% am 9. Versuchstag. Der Blutamylasewert überschritt am 4. Versuchstag um 12% den Ausgangswert. Injizierte man die 20fache Atropinmenge, so trat die Verminderung der stärkespaltenden Fermente des Blutes schon am 4. Versuchtstag deutlich in Erscheinung und erreichte bei den Neuntageversuchen eine Verminderung um 37%. Eine Erhöhung über den Ausgangswert wurde in dieser Gruppe vermißt. 1,0 mg Atropin i.p. täglich bewirkte ein praktisch gleiches Verhalten der Blutamylase mit einer maximalen Aktivitätsverminderung von 41%. Die graphische Darstellung der prozentualen Abweichungen läßt eine Dynamik vermuten (Abb. 1). Ob sich eine Gesetzmäßigkeit hinter dem geringen

Anstieg der Blutamylase am 6. Versuchtsag bei Gruppen mit 0,1 und 1,0 mg Atropin verbirgt, ist aus diesen Versuchen noch nicht zu beweisen.

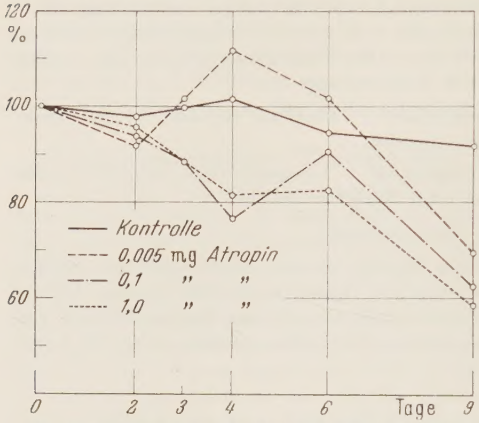

Abb. 1. Änderungen der Blutamylase in Prozent gegenüber den Vorinjektionswerten

Wir haben die Einzelwerte einer Varianzanalyse unterworfen, um die statistisch zu erwartenden Mittelwertsdifferenzen zu ermitteln. Tabelle 1 enthält die Mittelwertsdifferenzen sowie die zulässigen Grenzdifferenzen für 95 und 99% Wahrscheinlichkeit. Es bestand eine beweisbare Aktivitätsminderung bei 0,1 mg Atropin täglich am 9. Versuchstag. Auffallend wichen die am Abend (6 Std p.i.) erhaltenen

Tabelle 1. *Varianzanalyse der Blutamylase nach Atropingaben (0,1 mg)*

	Zahl der Tiere	Vor Inj.	6 Std	2. Tag	3. Tag	4. Tag	6. Tag	9. Tag
		Zahl der Tiere						
		9	3	6	6	3	6	3
Vor Injektion	9	—	—12,3 4,9 7,2	—2,5 4,3 5,8	—1,8 4,3 5,8	—2,4 4,9 7,2	—0,8 4,3 5,8	—7,9 4,9 7,2
6 Std	3	++	—	+9,8 5,7 7,7	+10,5 5,7 7,7	+9,9 6,6 8,9	+11,5 5,7 7,7	+4,4 6,6 8,9
2. Tag	6	0	++	—	+0,7 4,6 6,2	+0,1 5,7 7,7	+1,7 4,6 6,2	—5,4 5,7 7,7
3. Tag	6	0	++	0	—	—0,6 5,7 7,7	+1,0 4,6 6,2	—6,1 5,7 7,7
4. Tag	3	0	++	0	0	—	+1,6 5,7 7,7	—5,5 6,6 8,9
6. Tag	6	0	++	0	0	0	—	—7,1 4,6 6,2
9. Tag	3	++	0	0	+	0	++	—

Oberer Wert: gefundene Mittelwertsdifferenz. Mittlerer Wert: errechnete Grenzdifferenz bei 95% Wahrscheinlichkeit. Unterer Wert: errechnete Grenzdifferenz bei 99% Wahrscheinlichkeit. 0 kein Unterschied, + wahrscheinlicher Unterschied (95%), ++ Unterschied mit 99% Wahrscheinlichkeit.

Ergebnisse von den Ausgangswerten ab. Gleichartig verhielten sich die Resultate bei 1,0 mg Atropin täglich.

b) Lipase. Neben der Blutamylase soll die Lipase auch vorwiegend aus dem Pankreas stammen. Es sei aber betont, daß die angewandte Methode mit Tributyrin als Substrat allgemein auf Esterasen anspricht. Hierdurch

Tabelle 2. *Mittelwerte der Blutlipase vor Atropingabe. Abweichungen von Ausgangswerten in Millilitern und Prozent nach Atropingaben*

	Zahl der Tiere	Vor Atropin	Nach Atropin 2. Tag	3. Tag	4. Tag	6. Tag	9. Tag
Kontrolle	3	39,3	0 100%				
	6	34,3		+3,4 110%			
	3	29,3			+2,7 109%		
	6	30,3				+5,4 117%	
	3	31,3					0 100%
0,005 mg Atropin	3	34,0	+9,3 127%				
	6	32,5		+3,5 110%			
	3	31,3			—0,6 98%		
	6	31,7				+2,7 108%	
	3	32,0					—2,0 94%
0,1 mg Atropin	3	35,3	+6,0 117%				
	6	32,0		+2,7 109%			
	3	28,7			—2,0 93%		
	6	28,3				+7,3 124%	
	3	28,0					+0,1 103%
1,0 mg Atropin	3	33,3	+9,4 128%				
	6	33,7		+1,6 105%			
	3	34,0			—6,0 82%		
	6	31,7				+5,0 116%	
	3	29,3					+7,3 123%

kommt es zu einer Unspezifität, die nur teilweise durch die Vergiftbarkeit der Fermente mit Atoxyl ausgeschlossen werden kann. Die gefundenen Normal- bzw. Ausgangswerte entsprechen den Mitteilungen von Henning u. Heinkel[16].

Kontrolltiere zeigten an mehreren Tagen gemessen maximale Abweichungen bis 16 ml-%. Die Gruppeneinteilung nach dem Versuchsablauf (Tabelle 2) zeigt, daß die Kontrollen im Gruppenmittel bis maximal +17% vom Ausgangswert abwichen. Die Schwankungen nach Atropinbehandlung ergaben keine Gesetzmäßigkeit und waren nur wenig höher als im Vergleichskollektiv.

Die durchschnittlichen Meßwerte der atoxylresistenten Lipase lagen nur wenig unter denen der Gesamtlipase. Sowohl bei den Einzelergebnissen als auch bei der Gruppenbeurteilung ergaben sich Abweichungen bis maximal 40%. Es bleibt offen, ob die Erniedrigung am 4. Versuchstag

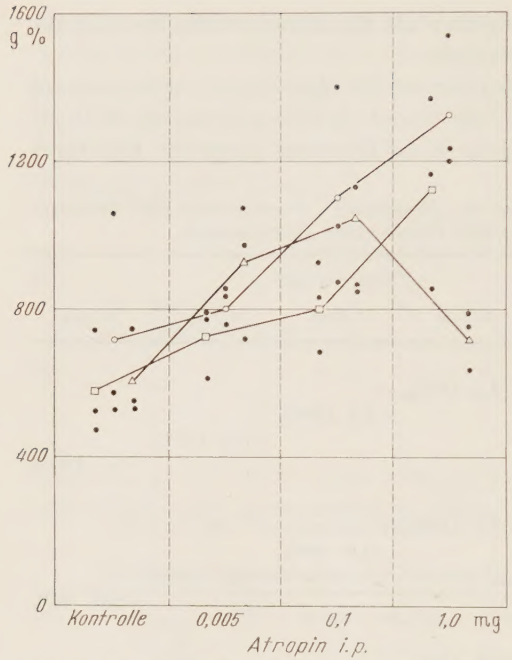

Abb. 2. Amylasegehalt im Pankreasgewebe bei Kontrollen und atropinbehandelten Tieren nach der Dosis gegliedert. Einzelwerte: ●, Mittelwerte: □ 3 Tage, ○ 6 Tage, △ 9 Tage behandelt

einer Gesetzmäßigkeit unterliegt. Sie war nur wenig von der Atropindosis abhängig.

Die statistische Beurteilung bei den Kontrollen und mit Atropin behandelten Tieren ergab, daß nur bei Applikation von 1,0 mg Atropin täglich wahrscheinliche bzw. beweisbare Unterschiede bestanden.

2. Fermentgehalt des Pankreasgewebes

a) Amylase. Aus dem Feldversuch wurde die Beantwortung der Frage angestrebt, ob die wiederholte Atropinmedikation den Fermentgehalt des Pankreas beeinflußt. Größere Schwankungen zwischen

Tabelle 3. *Amylasegehalt des Pankreasgewebes nach Atropingaben. Auswertung über eine Varianzanalyse*

	3. Tag	6. Tag	9. Tag
Kontrolltiere			
Mittelwert 637 g/g			
Grenzwerte: 367— 907			
262—1012*			
0,005 mg Atropin			
Mittelwerte	725	800	823
Mittelwertsdifferenzen	+88 ∅	+163 ∅	+186 ∅
0,1 mg Atropin			
Mittelwerte	804	1093	939
Mittelwertsdifferenzen	+167 ∅	+456 ++	+302 +
1,0 mg Atropin			
Mittelwerte	1121	1314	718
Mittelwertsdifferenzen	+484 ++	+677 ++	+ 81 ∅

Grenzwerte bei 95 bzw. 99%* Wahrscheinlichkeit. Gefundene Mittelwertsdifferenzen (g/g Stärkeabbau) nach Atropingaben zu den Kontrolltieren: ∅ kein Unterschied, + Unterschied mit 95% Wahrscheinlichkeit, ++ Unterschied mit 99% Wahrscheinlichkeit.

den Einzelversuchen waren zu erwarten. Bei den Kontrolltieren fanden wir einen Mittelwert von 637 g/g Stärkeabbau und Grenzwerte von 475 und 1053 g/g.

Innerhalb von 3 Tagen schien die Atropinmedikation eine dosisabhängige Vermehrung der Amylase im Pankreasgewebe bis 76% zu verursachen (Abb. 2). Dieser Effekt war nach sechs Injektionen besonders deutlich, wobei gegenüber den Dreitagewerten 0,1 mg Atropin eine gleichgroße Wirkung hatte wie 1,0 mg Atropin in 3 Tagen. Die größte Abweichung vom Kontrollwert ergab sich für die Gruppe — 1,0 mg Atropin 6 Tage lang injiziert — mit + 106%. Nach 9 Tagen war die Fermentkonzentration den Kontrollen angeglichen.

Bereits bei der kleinen Fallzahl in den Gruppen waren die durch Atropin bedingten Abweichungen mit statistischen Prüfmethoden zu belegen (Tabelle 3).

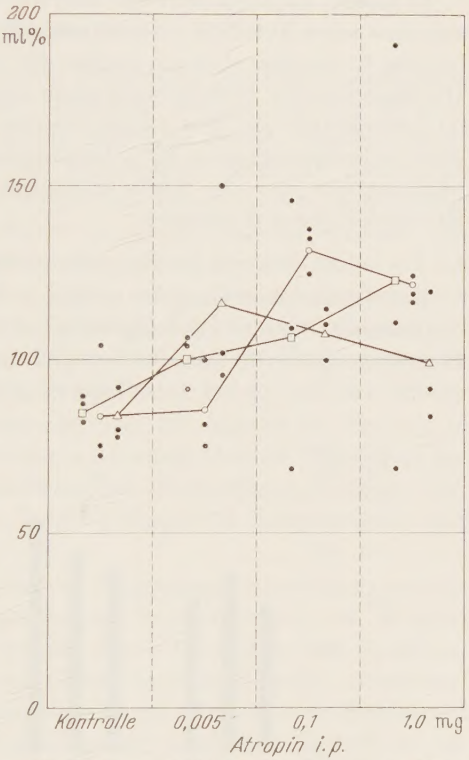

Abb. 3. Lipasegehalt im Pankreasgewebe bei Kontrollen und atropinbehandelten Versuchstieren. Einzelwerte: ●, Mittelwerte: □ 3 Tage, ○ 6 Tage und △ 9 Tage behandelt

b) Lipase. Die an der Amylaseaktivität erhobenen Befunde konnten weitgehend bestätigt werden. Es war aber beachtenswert, daß die Variabilität in den Gruppen größer war, so daß sich keine gesicherten Mittelwertsdifferenzen ergaben (Abb. 3). Die Mittelwerte zeigten, daß die Atropinbehandlung zu einer Anreicherung der Lipase im Pankreasgewebe führte. Nur bei hoher und langdauernder Behandlung (1,0 mg Atropin 9 Tage) glich der Pankreaslipasegehalt den Kontrollen.

3. Fermentgehalt des Lebergewebes

a) Amylase. Die Amylaseaktivität der Kontrollen betrug im Mittel nur 0,3% der Aktivität des Pankreasgewebes. Berechnete man die Abweichungen der Leberamylasekonzentration nach Atropinbehandlung von den Kontrollen in Prozent, so führten kleine Atropindosen (0,005 mg) zu einer Aktivitätszunahme, die ihr Maximum in 6 Tagen erreichte

(+150%). Bei längerdauernder Gabe war die Erhöhung weniger ausgeprägt und entsprach den Abweichungen der hohen Dosierung.

b) Lipase. Im Gegensatz zur Amylase der Leberaufschwemmung fand sich eine hohe Aktivität hinsichtlich der Tributyrinspaltung. Sie betrug bei den Kontrollen etwa ein Drittel der Aktivität des Pankreasgewebes. Die Resultate der Feldversuche wichen deutlich von denen der Amylase im Lebergewebe ab. Erst 1,0 mg Atropin verursachte nach 3 Tagen eine Aktivitätssteigerung von 40%. Bei langdauernden niedrigdosierten Medikamentgaben war die Aktivitätssteigerung mit 66% gegenüber den Kontrollen etwas deutlicher.

4. Vergleich der Fermentaktivität im Blut und Gewebe

Die Gegenüberstellung der mittleren Blutamylaseaktivitäten und des Amylasegehaltes im Pankreasgewebe ließ Beziehungen vermuten. Mit einer Erniedrigung des Blutamylasespiegels trat eine Erhöhung im Pankreasgewebe auf, die nur bei den 9 Tage lang mit 1,0 mg Atropin behandelten

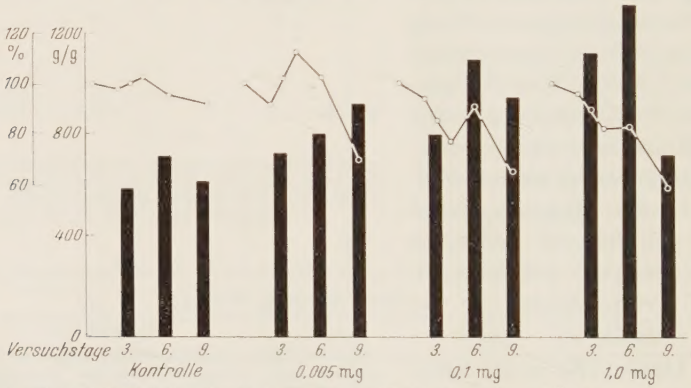

Abb. 4. Amylaseaktivität des Pankreasgewebes (Säulen in g/g) und Änderungen der Blutamylaseaktivität (in Prozent gegenüber den Ausgangswerten) bei Kontrollen und atropinbehandelten Tieren

Tieren eine Ausnahme machte. Eine strenge Proportionalität lag jedoch nicht vor (Abb. 4).

Hinsichtlich der fettspaltenden Aktivität konnten wegen der wechselnden Konzentration im Blut keine Abhängigkeiten aufgedeckt werden.

Bezog man die gemessenen Fermentkonzentrationen im Lebergewebe in die vergleichende Auswertung ein, so war eine Abhängigkeit unwahrscheinlich. Die Amylaseaktivität des Lebergewebes war im Gegensatz zum Pankreas 280mal geringer. Beziehungen zu den im Blut und Pankreasgewebe ermittelten Aktivitäten bestanden nicht.

5. Makroskopische Beurteilung des Pankreas nach Atropinmedikation

Die Bauchspeicheldrüse der Ratte war nach Atropingaben im Vergleich zu den Kontrolltieren hochrot und im Volumen vergrößert. Auf

eine Messung des Volumens wurde wegen der Ausbreitung der Drüse in das Omentum und der dadurch bedingten Fehlermöglichkeiten verzichtet.

Diskussion

Die älteste Ansicht zur nervösen Regulation der Pankreassekretion stammt von Pawlow[21], der 1897 berichtete, daß die Reizung des peripheren Vagusendes das Pankreas zur Sekretion anregt. Ähnliche Beobachtungen liegen von Babkin und Mitarbeiter[1], Baxter[3], Dreiling[4], Harper[9] u. a. vor. Babkin hat festgestellt, daß nach der Vagusreizung die Zymogengranula zusammenfließen und die Zellwand durchreißen. Die Reizung des ganzen Vagusstammes oder seines zentralen Endes soll die Sekretion unterdrücken, da der Vagus neben den anregenden auch sekretionshemmende Fasern führt (Guleke[8]). Nach den Mitteilungen von Thomas[24] unterliegt die kontinuierliche Synthese der Pankreasenzyme keiner nervösen oder hormonalen Regulation.

Während umfangreiche Kenntnisse über die Abgabe der Enzyme in das Gangsystem vorliegen, weiß man noch wenig über die Regulation der Enzymbildung in den Pankreaszellen selbst. Wahrscheinlich spielen Permeabilitätsänderungen bei der Enzymbildung und Enzymabgabe eine bedeutende Rolle.

Über die Wirkung des Atropins auf Pankreassaftsekretion liegen von früheren Untersuchern widersprechende Beobachtungen vor. Modrakowski[20] fand, daß Atropin in großen Dosen beim Hund die Pankreassaftsekretion steigerte, in kleinen Gaben dagegen hemmte. Gottlieb[7] konnte keine Hemmung der Sekretion durch Atropin beim Kaninchen beobachten. Nach Angaben von Thomas[24] und Hartmann[12] ist im normalen Pankreas die Enzymmenge durch Atropin zu vermindern. Atropin ruft aber keine Verringerung der Menge des Pankreassaftes hervor. Der Pankreozymineffekt auf die Pankreasfermentsekretion soll in atropinisierten Tieren persistieren (Harper und Mitarbeiter[10,11], Wang u. Grossman[25]). Hokin u. Hokin[17] fanden, daß Pankreozymin und Acetylcholin in vitro eine gleichstarke Enzymsekretion hervorrufen. Der Sekretionseffekt des Acetylcholins wurde durch Atropin aufgehoben; Atropin zeigte aber nach diesen Untersuchungen keine Wirkung auf die durch Pankreozymin hervorgerufene Enzymsekretion. Eine erhöhte Produktion des Pankreassaftes durch Sekretin wurde von Tankel u. Hollander[23] auch nach Vagotomie beobachtet. Junqueira und Mitarbeiter[19] nehmen an, daß Atropin die Pankreassekretion bei der Ratte durch Blockade der Ausstoßung der Zymogengranula hemmt.

Versucht man die vorgelegten Ergebnisse in die diskutierten Funktionen der Bauchspeicheldrüse einzugliedern, so findet sich ein Hinweis von Junqueira und Mitarbeiter[19], die den Aufbau der Eiweißkörper mit

^{14}C-markierten Aminosäuren untersuchten. Sie fanden, daß Atropin die Ausstoßung der Zymogengranula verminderte. Eine weitere Möglichkeit der Atropinwirkung ist die Hemmung der Phosphatide in ihrer Transportfunktion aus dem Zellinnern zum Gangsystem (Hokin u. Hokin[18]).

Unsere Resultate zeigen, daß die Fermentaktivität in der Bauchspeicheldrüse nach Atropingaben erhöht ist. Erst bei langdauernder Atropinisierung oder hoher Dosierung wurden Hemmeffekte aufgedeckt. Diese Beobachtung ist für die Beurteilung therapeutischer Erfolge bei Pankreatitis von Bedeutung. Während nur wenige Mitteilungen über die Wirkung des Atropins bei Pankreatitis berichten, liegen gute Ergebnisse mit neuen anticholinergischen Substanzen vor. Man nahm an, daß mit der Herabsetzung der Sekretionsmenge auch eine verminderte Leistung der Drüse einhergeht und so der Ablauf bzw. die Schwere der tryptischen Pankreatitis günstig beeinflußt wird.

Kleine und mittlere Atropindosen verringern zumindest im Tierversuch die Ausstoßung der Enzyme, die Neubildung hält jedoch noch an. Eine Volumenhypertrophie der Drüse war nach unseren Beobachtungen wahrscheinlich; eine Festlegung durch Meßdaten konnte nicht durchgeführt werden. Histologisch wurden die Drüsenveränderungen nicht kontrolliert. Die Bestimmung der Drüsengröße und des Gewichtes ist nicht möglich, weil zahlreiche Drüsenlappen im Omentum majus verstreut angetroffen werden. Zu beweisen ist aber die Konzentrationserhöhung der Fermente, wobei für die Amylase und Lipase unterschiedliche Mechanismen bestehen müssen. In der Verminderung des Blutamylasespiegels sehen wir einen Hinweis auf Permeabilitätsstörungen der Pankreaszelle für hochmolekuläre Eiweißkörper. Die partielle Abgabe der Verdauungsfermente in das Blut ist dann vermindert. Eine Deutung als ausschließliche Pankreasfolge muß eingeschränkt werden, da die Bauchspeicheldrüse nicht allein am Zustandekommen des Blutamylasespiegels beteiligt ist (Roe und Mitarbeiter[22], Forell und Mitarbeiter[6]).

Als Erklärung für die Minderung der Fermentmenge im Pankreas nach sehr hoher Atropingabe oder bei langdauernder Verabreichung kann angeführt werden, daß die Anhäufung der Fermente in den Drüsenzellen selbst synthesehemmend wirkt oder daß die Permeabilitätsstörung durch Vagolytika auch die Aufnahme von energieliefernden Stoffen für die Eiweißbildung hemmt. Ersterer Weg scheint uns wahrscheinlicher, weil die Blutenzyme während dieser Versuchsabschnitte besonders stark absanken.

Die Befunde am Lebergewebe sind nicht einheitlich. Eine Entscheidung, ob die Atropinwirkung über die Fermentbildung im Lebergewebe oder über die Enzymspeicherung die gefundenen Änderungen bewirkt hat, war nicht möglich. Die Klärung dieser Fragen überschritt die Themastellung der vorliegenden Arbeit.

Zusammenfassung

1. Atropin bewirkt bei der Albinoratte dosisabhängig und zeitabhängig eine Verringerung des Blutamylase- und Blutlipasespiegels. Parallel hierzu steigt die Fermentkonzentration im Pankreasgewebe. Die Amylase- und Lipase(Tributyrinase)-Aktivitäten verändern sich nicht in gleichem Maße.

2. Bei hoher Dosierung und längerer Gabe von Atropin kommt es zu einer Verminderung der Fermentkonzentration in der Bauchspeicheldrüse.

Literatur

[1] Babkin, B. P., V. J. Rubaschkin u. V. V. Savitch: Arch. mikr. Anat. **74**, 68 (1909).
[2] Bachrach, W. H., B. R. Rowen, J. A. Halstead, H. Schapiro, W. Holmström and P. Price: Acta med scand. **148**, Suppl. 288, 1 (1954).
[3] Baxter, S. G.: Amer. J. Physiol. **96**, 349 (1931).
[4] Dreiling, D. A.: Amer. J. dig. Dis. **4**, 581 (1959).
[5] — H. D. Janovitz and J. L. Leary: Amer. J. dig. Dis. **5**, 639 (1960).
[6] Forell, M. M., W. Dobovicnic u. L. Göldel: Z. ges. exp. Med. **132**, 399 (1960).
[7] Gottlieb, R.: Arch. exp. Path. Pharm. **33**, 261 (1894).
[8] Guleke, N.: Die äußere Sekretion des Pankreas unter pathologischen Bedingungen. In Bethe-Bergmann: Handb. d. norm. u. path. Physiologie, Bd. 3, S. 1252. Berlin: Springer 1927.
[9] Harper, A. A.: Gastroenterology **36**, 386 (1959).
[10] — and I. F. S. Mackay: J. Physiol. (Lond.) **107**, 89 (1948).
[11] — and H. S. Raper: J. Physiol. (Lond.) **102**, 115 (1943).
[12] Hartmann, J.: Dtsch. med. Wschr. **67**, 169 (1941).
[13] Heinkel, K.: Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **10**, 161 (1959).
[14] — u. B. Bergenthal: Z. ges. exp. Med. **136**, 582 (1963).
[15] — u. D. G. de Carvalho: Z. ges. exp. Med. **131**, 155 (1959).
[16] Henning, N., u. K. Heinkel: Z. ges. exp. Med. **120**, 221 (1953).
[17] Hokin, L. E., and M. R. Hokin: J. Physiol. (Lond.) **132**, 442 (1956).
[18] — — Gastroenterology **36**, 368 (1959).
[19] Junqueira, L. C. U., H. A. Rotschild and I. Vugman: Brit. J. Pharmacol. **13**, 71 (1958).
[20] Modrakowski, G.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **33**, 261 (1894).
[21] Pawlow, J. P.: Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
[22] Roe, J. H., B. W. Smith and C. R. Treadwell: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **87**, 79 (1954).
[23] Tankel, H. I., and F. Hollander: Amer. J. Physiol. **193**, 393 (1958).
[24] Thomas, J. E.: Trans. N. Y. Acad. Sci. Ser. 2. **14**, 310 (1952).
[25] Wang, C. C., and M. I. Grossmann: Amer. J. Physiol. **164**, 527 (1951).

Priv.-Doz. Dr. K. Heinkel, 852 Erlangen, Krankenhausstraße 12, Medizinische Universitätsklinik

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

L e b e n s l a u f

Ich, Heino Rubin, wurde am 14.2.1922 als Sohn des Landwirtes Jaan Rubin und seiner Ehefrau Anna, geb. Lüllmann, in Varbla, Estland geboren. Vom Jahre 1929 bis 1935 besuchte ich die Grundschule und von 1935 bis 1938 die Mittelschule in Pärnu (Pernau), Estland. Im Jahre 1941 absolvierte ich das Lehrerseminar in Tallinn (Reval), Estland.

Nach einer zweijährigen Tätigkeit als Lehrer nahm ich im Jahre 1943 das Studium der Veterinärmedizin an der Universität Tartu (Dorpat), Estland, auf. Durch die Kriegsereignisse nach Deutschland gekommen, studierte ich dann an der UNRRA-Universität München und an der Justus-Liebig-Hochschule, Gießen.

Im Jahre 1949 bin ich nach den USA ausgewandert. Nachdem ich vier Jahre als Industriechemiker gearbeitet hatte, erhielt ich die Stellung eines Chirurgen in der Abteilung für experimentelle Chirurgie am Staatlichen Krebsforschungsinstitut, Roswell Park Memorial Instituto, Buffalo, N.Y. In dieser Tätigkeit wendeten meine Interessen sich mehr und mehr der Humanmedizin zu. Seit Sommersemester 1958 studierte ich Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Am 25.1.1963 habe ich die ärztliche Prüfung mit "sehr gut" bestanden.

Seit dem 24.10.1949 bin ich mit Salme Estam verheiratet. Die Staatsbürgerschaft der Vereinigten Staaten von Amerika besitze ich seit dem 5.5.1955